

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 10 月 13 日 (13.10.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/095318 A1(51) 国際特許分類⁷: C07C 45/65, 47/277, 47/37

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/006407

(22) 国際出願日: 2005 年 3 月 25 日 (25.03.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-104862 2004 年 3 月 31 日 (31.03.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社クラレ (KURARAY CO., LTD.) [JP/JP]; 〒7108622 岡山県倉敷市酒津 1 6 2 1 番地 Okayama (JP). 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1038234 東京都中央区日本橋 3 丁目 1 4 番 1 0 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 小役丸 健一 (KOYAKUMARU, Kenichi) [JP/JP]; 〒7050025 岡山県備前市鶴海 4 3 4 2 クラレケミカル株式会社内 Okayama (JP). 植山 真吾 (UEYAMA, Shingo) [JP/JP]; 〒7100801 岡山県倉敷市酒津 2 0 4 5 番地の 1 株式会社クラレ内 Okayama (JP). 宇治田 克爾 (UJITA, Katsuji) [JP/JP]; 〒9592653 新潟県北蒲原郡中条町倉敷町 2 番 2 8 号 株式会社クラレ内 Niigata (JP). 林原 太津彦 (HAYASHIBARA, Tatsuhiko) [JP/JP]; 〒7100801 岡山県倉敷市酒津 2 0 4 5 番地の 1 株式会社クラレ内 Okayama (JP). 中川 直 (NAKAGAWA, Naoshi) [JP/JP]; 〒1008115 東京都千代田区大手町 1 丁目 1 番 3 号 株式会社クラレ内 Tokyo (JP). 秋葉 敏文 (AKIBA, Toshifumi) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西 1 丁

目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 齋藤 立 (SAITO, Tatsuru) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

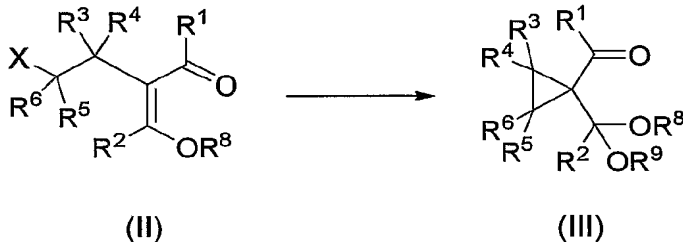
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING CYCLOPROPANE MONOACETAL DERIVATIVE AND INTERMEDIATE THEREFOR

(54) 発明の名称: シクロプロパンモノアセタール誘導体の製造方法およびその中間体



(57) Abstract: A process for industrially advantageously and easily producing a cyclopropane monoacetal derivative represented by the general formula (III) through a small number of steps, characterized by reacting a halogenated unsaturated carbonyl compound represented by the general formula (II) with an alcoholate. (In the formulae, the symbols are the same as defined in the description.)

(57) 要約: 一般式 (I I) で示されるハロゲン化不飽和カルボニル化合物をアルコールと反応させることを特徴とする、

一般式 (I I) で示されるシクロプロパンモノアセタール誘導体を簡便かつ短工程で、工業的に有利に製造する方法。(式中、各記号は明細書中の定義のとおりである。)

WO 2005/095318 A1

明細書

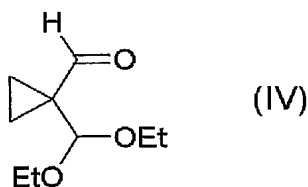
シクロプロパンモノアセタール誘導体の製造方法およびその中間体

技術分野

本発明は、抗菌剤原料として利用されるシクロプロパンモノアセタール誘導体
 5 の新規な製造方法、およびその中間体化合物に関する。

背景技術

後述する一般式 (I I I) で示されるシクロプロパンモノアセタール誘導体
 (以下、シクロプロパンモノアセタール誘導体 (I I I) と略称することがあ
 る。)、例えば、公知の式 (I V)



10

で示される化合物に代表される 1 - (ジアルコキシメチル) シクロプロパンカル
 バルデヒドは抗菌剤原料として有用である。式 (I V) で示される化合物は、例
 えば、当該化合物に対応するジカルボニル体を、酸触媒存在下にオルトエステル
 を用いてモノアセタール化することにより合成され、数段階を経て合成抗菌剤中
 15 間体であるアミノ置換アザスピロアルカンへと誘導される (国際公開第 0 2 / 1
 4 2 7 8 号パンフレット参照)。しかし、この方法は、原料であるジカルボニル
 体の残存または過剰な反応により生成するジアセタール体の混入を避けることが
 できないなどの問題点を有している。

発明の開示

20

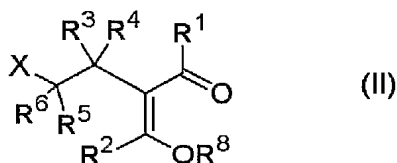
本発明の目的は、シクロプロパンモノアセタール誘導体、特に 1 - (ジアルコ
 キシメチル) シクロプロパンカルバルデヒドを、簡便かつ短工程で、工業的に有
 利に製造する方法を提供することにある。

25

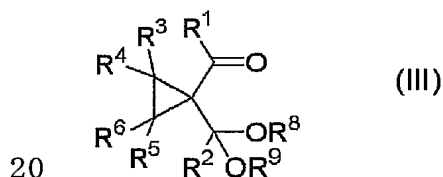
上記目的を達成すべく本発明者らは鋭意研究した結果、シクロプロパンモノア
 セタール誘導体 (I I I) を、新規化合物である、後述する一般式 (I I) で示
 されるハロゲン化不飽和カルボニル化合物 (以下、ハロゲン化不飽和カルボニル

化合物（I I）と略称することがある。）から製造するという全く新しい製造方法を見出した。この製造方法により、簡便かつ短工程で、工業的に有利にシクロプロパンモノアセタール誘導体（I I I）を得ることができる。さらに、後述する一般式（I）で示されるアルコキシ環状エーテル（以下、アルコキシ環状エーテル（I）と略称することがある。）をハロゲン化剤と反応させることにより、ハロゲン化不飽和カルボニル化合物（I I）が得られることも見出した。アルコキシ環状エーテル（I）とハロゲン化剤との反応において、ハロゲン化剤としてハロゲン化チオニルまたはハロゲン化スルフリルを用いた場合、亜硫酸ジエステルまたは硫酸ジエステルが副生するが、反応終了後、反応液をアルカリ水溶液で処理することによりかかる副生物を容易に除去できることを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は以下の通りである。

〔1〕 一般式（I I）



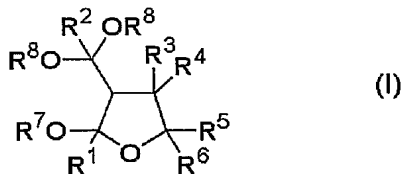
（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい飽和炭化水素基、置換基を有していてもよいアリール基、アルケニル基またはアラルキル基を表し、 R^8 は、置換基を有していてもよい飽和炭化水素基、置換基を有していてもよいアリール基またはアラルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表す。）で示されるハロゲン化不飽和カルボニル化合物をアルコールと反応させることを特徴とする、一般式（I I I）



（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^8 は前記定義のとおりであり、 R^9 は、置換基を有していてもよい飽和炭化水素基、置換基を有していてもよい

アリール基またはアラルキル基を表す。) で示されるシクロプロパンモノアセタール誘導体の製造方法。

[2] 一般式 (I)



5 (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^8 は前記定義のとおりであり、 R^7 は、置換基を有していてもよい飽和炭化水素基、置換基を有していてもよいアリール基またはアラルキル基を表す。) で示されるアルコキシ環状エーテルをハロゲン化剤と反応させることにより、ハロゲン化不飽和カルボニル化合物 (I I) を得ることを特徴とする、上記 [1] の製造方法。

10 [3] ハロゲン化剤がハロゲン化チオニルまたはハロゲン化スルフリルであることを特徴とする上記 [2] の製造方法。

[4] ハロゲン化剤がハロゲン化アシルであることを特徴とする上記 [2] の製造方法。

15 [5] ハロゲン化剤がハロゲン化炭酸エステルであることを特徴とする上記 [2] の製造方法。

[6] ハロゲン化不飽和カルボニル化合物 (I I)。

本発明によれば、シクロプロパンモノアセタール誘導体、特に 1- (ジアルコキシメチル) シクロプロパンカルバルデヒドを、簡便かつ短工程で、工業的に有利に製造できる。

20 発明を実施するための最良の形態

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 が表す飽和炭化水素基は、直鎖状、分岐状または環状で、その炭素数は好ましくは 1 ~ 12、より好ましくは 1 ~ 6 であり、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ヘキシル基、オクチル基、ドデシル基などのアルキル基；シクロペンチル基、シクロヘキシル基などのシクロア

25

ルキル基などが挙げられる。これらの飽和炭化水素基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えば、メチル基などの炭素数1～6のアルキル基、メトキシ基などの炭素数1～6のアルコキシル基および塩素原子などのハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基などの炭素数6～10のアリール基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの炭素数1～6のアルコキシル基などが挙げられる。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 が表すアリール基は、好ましくは炭素数6～14、より好ましくは6～10であり、例えばフェニル基、ナフチル基、アントラセニル基などが挙げられる。これらのアリール基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ヘキシル基、オクチル基、ドデシル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～12である飽和炭化水素基；フェニル基、トリル基、メトキシフェニル基、クロロフェニル基、ブromoフェニル基、ニトロフェニル基、ナフチル基、アントラセニル基などの置換基（炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のアルコキシル基、ハロゲン原子、ニトロ基など）を有していてもよい炭素数6～14のアリール基などが挙げられる。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 が表すアルケニル基は、直鎖状または分岐状で、好ましくは炭素数2～12、より好ましくは2～6であり、例えばアリル基などが挙げられる。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 が表すアラルキル基は、好ましくは炭素数7～18、より好ましくは7～12であり、例えばベンジル基などが挙げられる。

Xが表すハロゲン原子は、塩素原子、フッ素原子、臭素原子、ヨウ素原子であり、なかでも塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が好ましい。

以下、本発明について詳細に述べる。

まず、アルコキシ環状エーテル（I）をハロゲン化剤と反応させることにより、ハロゲン化不飽和カルボニル化合物（I I）を得る工程（工程1）について説明する。

本発明に使用するアルコキシ環状エーテル（I）は公知の方法で製造でき、例えばR¹およびR²が水素原子で示されるアルコキシ環状エーテルは、特開平8-133997号公報に記載の方法に従って、対応する2,3-ジヒドロフランを、ルイス酸存在下でオルト蟻酸エステルと反応させることにより容易に得られる。

工程1で使用するハロゲン化剤は、例えば塩化チオニル、臭化チオニルなどのハロゲン化チオニル；塩化スルフリル、臭化スルフリルなどのハロゲン化スルフリル；アセチルクロライド、プロピオニルクロライド、ブチリルクロライド、ベンゾイルクロライドなどのハロゲン化アシル；クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸プロピル、クロロ炭酸イソプロピル、クロロ炭酸ブチル、クロロ炭酸イソブチルなどのハロゲン化炭酸エステルなどが挙げられる。

工程1で使用するハロゲン化剤がハロゲン化チオニルまたはハロゲン化スルフリルの場合、その使用量は、アルコキシ環状エーテル（I）1モルに対して0.4～1.5モルの範囲が好ましく、0.5～1.1モルの範囲がより好ましい。ハロゲン化チオニルまたはハロゲン化スルフリルの添加時間は、通常0.5～48時間であり、製造効率の観点からは1～20時間が好ましい。ハロゲン化チオニルまたはハロゲン化スルフリルを使用した場合、工程1は-20℃～150℃の範囲で実施できるが、特に70℃～150℃の範囲で実施することが、収率および反応時間の点から好ましい。反応時間は、反応温度によっても異なるが、通常、添加終了後、1～24時間以内の範囲である。

工程1で使用するハロゲン化剤がハロゲン化アシルまたはハロゲン化炭酸エステルの場合、その使用量は、アルコキシ環状エーテル（I）1モルに対して、0.8～5モルの範囲が好ましく、1～3モルの範囲がより好ましい。ハロゲン化アシルまたはハロゲン化炭酸エステルの添加時間は、通常0.5～24時間であり、

製造効率の観点からは1～10時間が好ましい。使用するハロゲン化剤がハロゲン化アシルまたはハロゲン化炭酸エステルの場合、工程1における温度は0～150℃が好ましく、40～120℃がより好ましい。反応時間は、反応温度によっても異なるが、通常、添加終了後、1～24時間以内の範囲である。

- 5 工程1は溶媒の存在下で実施するのが好ましい。使用できる溶媒は、反応に悪影響を及ぼさない限り特に制限はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼンなどの芳香族炭化水素；ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、オクタンなどの脂肪族炭化水素；ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸n-プロピル、酢酸n-ブチルなどのエステルなどが挙げられる。溶媒の使用量は特に限定されないが、アルコキシ環状エーテル(I)に対して、0.5～50倍質量の範囲が好ましく、1～10倍質量の範囲がより好ましい。

- 15 工程1は、アルコキシ環状エーテル(I)とハロゲン化剤を溶媒中で混合することで実施できる。なお使用するハロゲン化剤の種類に応じて触媒をさらに添加してもよい。ここで用いることのできる触媒としては、ピリジンなどの有機塩基や、エタノールなどのアルコールが挙げられる。触媒を添加する場合、その量は、アルコキシ環状エーテル(I)に対して、0.1～20モル%の範囲が好ましく、1～5モル%の範囲がより好ましい。

- 20 工程1終了後の反応混合液には、ハロゲン化不飽和カルボニル化合物(II)のほかに、ハロゲン化剤としてハロゲン化チオニルまたはハロゲン化スルフィリルを用いた場合には、亜硫酸ジエステルまたは硫酸ジエステルなどの副生物も含まれているが、そのまま後述する次工程(工程2)で使用してもよい。また、必要に応じて、工程1終了後、ハロゲン化不飽和カルボニル化合物(II)を蒸留精製あるいはカラムクロマトグラフィーなどの一般的な精製操作により単離精製することも可能である。例えば、工程1の終了後、得られた反応混合液をアルカリ水溶液(例えば炭酸水素ナトリウム水溶液)に加え、好ましくは30℃以下で攪
- 25

拌して分液し、得られた有機層（例えばトルエン層）を濃縮して減圧蒸留することにより、ハロゲン化不飽和カルボニル化合物（I I）を単離できる。

次に、ハロゲン化不飽和カルボニル化合物（I I）をアルコラートと反応させることにより、シクロプロパンモノアセタール誘導体（I I I）を得る工程（工程 2）について説明する。

工程 2 で用いるアルコラートは、アルコール： R^9-OH （式中、 R^9 は前記定義のとおりである）にリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属、または塩基を加えることにより得られる。かかる塩基としては、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物；水素化カルシウムなどのアルカリ土類金属水素化物；水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムなどのアルカリ土類金属水酸化物；ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリ n-ブチルアミン、トリ n-ペンチルアミン、トリ n-ヘキシルアミン、トリ n-オクチルアミンなどの炭素数 1～8 の飽和炭化水素基を有する 3 級アミンなどの有機塩基などが使用される。アルコラートは反応系内で発生させてもよく、別途調製したものを用いてもよい。アルコラートの使用量は、ハロゲン化不飽和カルボニル化合物（I I）1 モルに対して、0. 5～2 モルの範囲であるのが好ましく、0. 8～1. 1 モルの範囲であるのがより好ましい。

アルコラートを別途調製する場合、アルカリ金属、アルカリ土類金属または塩基の量は、工程 2 で用いるハロゲン化不飽和カルボニル化合物（I I）1 モルに対して 0. 5～2 モルの範囲であるのが好ましく、0. 8～1. 1 モルの範囲であるのがより好ましい。また、アルコールの量は、工程 2 で用いるハロゲン化不飽和カルボニル化合物（I I）1 モルに対して 0. 5～50 モルの範囲であるのが好ましく、1～20 モルの範囲であるのがより好ましい。

工程 2 で用いるアルコールは工業的に製造されて市販されており、それらを用いてもよい。その性状は粉末、ペレットなどの固体状でも、対応するアルコールに溶解させた溶液であってもよい。その際、溶解に要するアルコールの使用量は、ハロゲン化不飽和カルボニル化合物 (I I) 1 モルに対して 0.5 モル～50 モルの範囲であるのが好ましく、1 モル～20 モルの範囲であるのがより好ましい。アルコールの濃度は、用いるアルコールに対する溶解度にもよるが、1～50 質量%であるのが好ましく、5～30 質量%であるのがより好ましい。なおアルコールが固体状である場合、対応するアルコールを必要に応じて反応系内に存在させておくことができる。

10 工程 2 は溶媒の存在下で実施するのが好ましい。使用できる溶媒は、反応に悪影響を及ぼさない限り特に制限はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼンなどの芳香族炭化水素；ペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、オクタンなどの脂肪族炭化水素；ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸 n-プロピル、酢酸 n-ブチルなどのエステルなどが挙げられる。溶媒の使用量は特に限定されないが、ハロゲン化不飽和カルボニル化合物 (I I) に対して 0.5～50 倍質量の範囲が好ましく、1～10 倍質量の範囲がより好ましい。

20 工程 2 の温度は、 -78°C ～ 50°C の範囲が好ましく、 -40°C ～ 30°C の範囲がより好ましい。反応時間は、反応温度によっても異なるが、通常、1～48 時間の範囲である。

25 工程 2 は、ハロゲン化不飽和カルボニル化合物 (I I) とアルコールを溶媒中で混合することによって行うことができる。ただし、生成するシクロプロパンモノアセタール誘導体 (I I I) のアルコールに対する安定性によっては、原料のハロゲン化不飽和カルボニル化合物 (I I) と溶媒の混合溶液に対して、アルコールを添加する形式をとることも可能である。

工程 1 において、ハロゲン化剤としてハロゲン化チオニルまたはハロゲン化スルフリルを使用した場合、工程 1 の終了後に得られる反応混合液には、ハロゲン

化不飽和カルボニル化合物（I I）以外に副生成物である亜硫酸ジエステルまたは硫酸ジエステルが含まれている。この反応混合液を精製操作に付さずにそのまま工程2で用いる場合、これら副生成物の亜硫酸ジエステルまたは硫酸ジエステルは、工程2の終了後、得られた反応混合液にアルカリ水溶液を添加し、30℃
5 ～150℃に加熱することにより、分解して除去することができる。使用するアルカリ水溶液は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩の水溶液が好ましい。アルカリ水溶液の添加量は、含有されるアルカリ金属塩に換算して、亜硫酸ジエステルまたは硫酸ジエステルの1～20モル倍の範囲が好ましい。アルカリ
10 水溶液の濃度は、1～50質量%の範囲が好ましく、5～20%質量の範囲がより好ましい。分解温度は40℃～80℃の範囲であるのがより好ましい。分解時間は上記温度であれば特に限定されないが、製造効率の観点から5分～24時間、特に1～10時間の範囲が好ましい。

こうして得られた反応混合液は、中和、抽出などの有機合成化学における一般
15 的な後処理操作に付した後、蒸留などの精製手段により、シクロプロパンモノアセタール誘導体（I I I）を単離できる。得られたシクロプロパンモノアセタール誘導体（I I I）は、公知の方法、例えば国際公開第02/14278号パンフレットに記載の方法またはこれに準じた方法により、合成抗菌剤中間体であるアミノ置換アザスピロアルカンへと誘導される。

20

実施例

以下、参考例および実施例によって本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例によって何ら限定されるものではない。

参考例1

3-（ジエトキシメチル）-2-エトキシテトラヒドロフランの製造

25 温度計および攪拌装置を備えた容量3リットルの三つ口フラスコに、オルト蟻酸トリエチル1465g（9.89モル）を入れて10～12℃に冷却し、ここに触媒として塩化鉄1.172g（0.00723モル）を加え、同温度で30

分攪拌した。次に、2, 3-ジヒドロフラン 630 g (8.99 モル) を、内温を 10～15℃ に維持しながら 5 時間 30 分かけて滴下し、その後同温度で 1 時間攪拌した。反応液をガスクロマトグラフィーにて分析したところ、1837 g (8.42 モル) の 3-(ジエトキシメチル)-2-エトキシテトラヒドロフランが生成していた。2, 3-ジヒドロフランを基準とした収率は 93.7% であった。この反応液を、セラミック製ラシヒリングを充填した蒸留塔 (内径 2.5 cm、高さ 30 cm) を備えたフラスコに移送し、減圧蒸留を行うことにより、0.67 kPa (5 mmHg) の減圧度において塔頂温度 93～94℃ の留分として 3-(ジエトキシメチル)-2-エトキシテトラヒドロフラン 1348.7 g (純度 99.7%) を得た。

実施例 1

4-クロロ-2-エトキシメチリデンプタナールの製造

温度計および攪拌装置を備えた容量 2 リットルの三つ口フラスコに、トルエン 466 g および参考例 1 の方法で得られた 3-(ジエトキシメチル)-2-エトキシテトラヒドロフラン 200.0 g (0.916 モル) を加え、窒素雰囲気下、90～95℃ に加熱した。ここに塩化チオニル 114.5 g (0.962 モル) を 4 時間かけて滴下した。滴下終了後、1 時間攪拌した。得られた反応液を 12 質量%炭酸水素ナトリウム水溶液 370.6 g に液温を 30℃ 以下に維持しながら加え、30 分攪拌した後に分液した。水層にトルエン 285 g を加えて抽出し、抽出液を先の有機層と合わせて、トルエン溶液 898 g を得た。このトルエン溶液をガスクロマトグラフィーにより分析したところ、4-クロロ-2-エトキシメチリデンプタナールが 126.6 g 生成していた。3-(ジエトキシメチル)-2-エトキシテトラヒドロフランを基準とした収率は 85.2% であった。このトルエン溶液を濃縮し、さらに減圧蒸留することにより、下記の物性を有する粗 4-クロロ-2-エトキシメチリデンプタナール 54.9 g (純度 95.1%) を得た。

^1H -NMR (CDCl_3 , ppm, TMS) δ : 1.40 (t, 3H, $J=7$ Hz)、2.65–2.80 (m, 2H)、3.50–3.65 (m, 2H)、4.20 (q, 2H, $J=7$ Hz)、7.10 (s, 1H)、9.20 (s, 1H)。

5 実施例 2

1 – (ジエトキシメチル) シクロプロパンカルバルデヒドの製造

温度計および攪拌装置を備えた容量 300 ml の三つ口フラスコに、トルエン 100 g および実施例 1 で得た粗 4-クロロ-2-エトキシメチリデンプタナール 50.01 g (純分 47.5 g、0.292 モル) を加え、10℃に冷却した。
ここにナトリウムエトキシドのエタノール溶液 101.5 g (20 質量%、0.298 モル) を内温 10～15℃を維持するように滴下した。得られた反応混合液を、脱気した水 99.9 g に 10～15℃を維持しながら滴下し、次いで 0.5 N 塩酸水溶液および 0.05 N 水酸化ナトリウム水溶液により、pH=9～10 に調整した。有機層を分液した後、水層にトルエン 80 g を加えて抽出し、抽出液と先の有機層を合わせて 70℃以下で減圧下濃縮することにより、粗 1 – (ジエトキシメチル) シクロプロパンカルバルデヒド 53.0 g (純分 47.3 g、0.275 モル) を得た (収率 92.3%)。

得られた粗 1 – (ジエトキシメチル) シクロプロパンカルバルデヒドのうち、50 g をトリ n-オクチルアミン 1.20 g とともに 20 cm ヴィグリュ管を備えたフラスコに仕込み、減圧蒸留を行ったところ、1.2 kPa (9 mmHg)、塔頂温度 73～74℃の留分として純度 99.1% の 1 – (ジエトキシメチル) シクロプロパンカルバルデヒド 37.3 g を得た。

実施例 3

4-クロロ-2-エトキシメチリデンプタナールの製造

温度計および攪拌装置を備えた容量 2 リットルの三つ口フラスコに、トルエン 583 g と参考例 1 の方法で得られた 3 – (ジエトキシメチル) – 2-エトキシテトラヒドロフラン 250.8 g (1.15 モル) を加え、窒素雰囲気下、加熱

還流した（液温 117℃）。ここに塩化チオニル 143.1 g（1.20 モル）を 4 時間かけて滴下した。滴下終了後、1 時間攪拌して冷却し、反応液をガスクロマトグラフィーにより分析したところ、4-クロロ-2-エトキシメチリデンプタナール 161.1 g（0.991 モル、収率 86.2%）が生成していた。

5 実施例 4

4-クロロ-2-エトキシメチリデンプタナールの製造

温度計および攪拌装置を備えた容量 300 ml の三つ口フラスコに、トルエン 116.6 g および参考例 1 の方法で得られた 3-（ジエトキシメチル）-2-エトキシテトラヒドロフラン 50.16 g（0.229 モル）を加え、窒素雰囲気下、85～90℃に加熱した。ここに塩化チオニル 13.64 g（0.115 モル）を 4 時間かけて滴下して反応させた後、さらに塩化チオニルを 2.73 g 追加した。同温度で 1 時間攪拌してから、冷却することで 4-クロロ-2-エトキシメチリデンプタナールを含む反応液 151.7 g（純分 32.5 g、収率 87.3%）を得た。

15 実施例 5

4-クロロ-2-エトキシメチリデンプタナールの製造

温度計および攪拌装置を備えた容量 1 リットルの三つ口フラスコに、トルエン 468 g および参考例 1 の方法で得られた 3-（ジエトキシメチル）-2-エトキシテトラヒドロフラン 200.5 g（0.916 モル）を加え、窒素雰囲気下、85～90℃に加熱した。ここに塩化チオニル 109.0 g（0.916 モル）を 4 時間かけて滴下した。滴下後、同温度で 1 時間攪拌してから冷却し、この反応液を 10.6 g の炭酸ナトリウムを含む水 275 g に 30℃以下を維持しながら加え、pH 8～9 に調整した。有機層を分液し、これを 70℃以下で減圧下濃縮することで粗 4-クロロ-2-エトキシメチリデンプタナール 189.13 g（純分 116.0 g、0.713 モル、収率 78%）を得た。なお、得られた粗 4-クロロ-2-エトキシメチリデンプタナール中の亜硫酸ジエチル含有量は 16.11 g（0.117 モル）であった。

実施例 6

アセチルクロライドによる 4-クロロ-2-エトキシメチリデンプタナールの製造

5 温度計、攪拌装置およびジムロートを備えた容量 100 ml の三つ口フラスコに、参考例 1 の方法で得た 3-(ジエトキシメチル)-2-エトキシテトラヒドロフラン 20.01 g (91.7 ミリモル)、トルエン 46.02 g およびエタノール 126.2 mg (2.74 ミリモル) を加え、窒素雰囲気下、90℃に加熱した。ここにアセチルクロライド 15.11 g (192.5 ミリモル) を 1 時間かけて滴下した。滴下終了後、80℃で 6 時間反応させた後に反応液をガスクロマトグラフィーにより分析したところ、4-クロロ-2-エトキシメチリデンプタナール 13.8 g (84.9 ミリモル、収率 92.6%) が生成していた。

実施例 7

アセチルクロライドによる 4-クロロ-2-エトキシメチリデンプタナールの製造

15 アセチルクロライドの添加時間を 4 時間とした以外は、実施例 6 と同一の操作を実施したところ、4-クロロ-2-エトキシメチリデンプタナールの収率は 89.7% であった。

実施例 8

クロロ炭酸エチルによる 4-クロロ-2-エトキシメチリデンプタナールの製造

20 温度計、攪拌装置およびジムロートを備えた容量 100 ml の三つ口フラスコに、参考例 1 の方法で得た 3-(ジエトキシメチル)-2-エトキシテトラヒドロフラン 20.03 g (91.8 ミリモル)、トルエン 46.0 g およびピリジン 0.22 g (2.8 ミリモル) を加え、窒素雰囲気下、100~106℃に加熱した。ここにクロロ炭酸エチル 19.92 g (183.5 ミリモル、3-(ジエトキシメチル)-2-エトキシテトラヒドロフランに対して 2 モル倍) を 1 時間かけて滴下した。滴下終了後、同温度で 6 時間反応させ、反応液をガスクロマトグラフィーにより分析したところ、3-(ジエトキシメチル)-2-エトキシ

テトラヒドロフランの転化率100%であり、4-クロロ-2-エトキシメチリデンプタナール14.3g(87.9ミリモル、収率95.8%)が生成していた。

実施例9

- 5 クロロ炭酸エチルによる4-クロロ-2-エトキシメチリデンプタナールの製造
- クロロ炭酸エチルの使用量を原料に対して1.3モル倍とした以外は、実施例8と同一の操作を行い、3-(ジエトキシメチル)-2-エトキシテトラヒドロフランの転化率97.1%、収率90.5%で4-クロロ-2-エトキシメチリデンプタナールを得た。

10 実施例10

1- (ジエトキシメチル) シクロプロパンカルバルデヒドの製造

- 温度計および攪拌装置を備えた容量2リットルの四つ口フラスコに、実施例5で得られた粗4-クロロ-2-エトキシメチリデンプタナール189.13g(純分116.0g、0.713モル)およびトルエン232gを加え、攪拌下、
- 15 10~15℃に冷却した。ここにナトリウムエトキシドのエタノール溶液311.6g(14.6質量%、0.669モル)を内温を10~15℃に維持するように滴下した。滴下終了後、10~15℃を維持しながら、この反応液を水232gに滴下して分液することにより、1-(ジエトキシメチル)シクロプロパンカルバルデヒド(純分105.9g、0.614モル、収率86.3%)を含む溶
- 20 液567.3gを得た。この溶液のうち、425.6g(純分79.4g、0.461モル；亜硫酸ジエチル含有量12.09g、87.5ミリモル)を、水酸化ナトリウム28.4g(0.71モル)および水261gとともに、70℃で4時間攪拌することにより亜硫酸ジエチルを消失させた後、分液した。分液後の水層にトルエン79.4gを加えて抽出し、抽出液を先の有機層と合わせ、合わせた有機層を水87gで洗浄した後、70℃以下で減圧下濃縮した。この結果、
- 25 粗1-(ジエトキシメチル)シクロプロパンカルバルデヒド105.63g(含

有量 76.0 g、0.441 モル) を得た。4-クロロ-2-エトキシメチリデ
ンブタナールを基準とした収率は 82.4 % であった。

実施例 1 1

1- (ジエトキシメチル) シクロプロパンカルバルデヒドの製造

- 5 温度計および攪拌装置を備えた容量 50 ml の三つ口フラスコに、窒素雰囲気
下、トルエン 10.0 g、エタノール 4.16 g (90.3 ミリモル) および実
施例 1 で得た 4-クロロ-2-エトキシメチリデンブタナール 5.00 g (純分
4.80 g、29.6 ミリモル) を添加し、-30~-25℃ に冷却した。ここ
10 に水酸化ナトリウムのエタノール溶液 11.0 g (11.0 質量%、30.2 ミ
リモル) を、-30~-25℃ を維持しながら 1 時間かけて滴下した。滴下終了
後、同温度で 1 時間攪拌し、反応液をガスクロマトグラフィーにより分析したと
ころ、1- (ジエトキシメチル) シクロプロパンカルバルデヒドが 4.25 g
(24.7 ミリモル、収率 83.4 %) 生成していた。

実施例 1 2

- 15 1- (ジエトキシメチル) シクロプロパンカルバルデヒドの製造

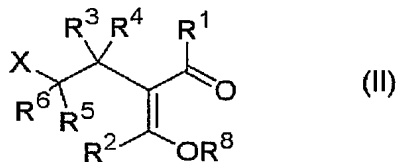
- 温度計および攪拌装置を備えた容量 50 ml の三つ口フラスコに、窒素雰囲気
下、トルエン 10.0 g、エタノール 4.16 g (90.3 ミリモル) および実
施例 1 で得た 4-クロロ-2-エトキシメチリデンブタナール 5.00 g (純分
4.80 g、29.6 ミリモル) を添加し、40~45℃ に加熱した。ここに水
20 酸化ナトリウムのエタノール溶液 11.0 g (11.0 質量%、30.2 ミリモ
ル) を、40~45℃ を維持しながら 1 時間かけて滴下した。滴下終了後、同温
度で 1 時間攪拌し、反応液をガスクロマトグラフィーにより分析したところ、1
- (ジエトキシメチル) シクロプロパンカルバルデヒドが 4.70 g (27.3
ミリモル、収率 92.2 %) 生成していた。

本発明の方法で製造できるシクロプロパンモノアセタール誘導体は、合成抗菌剤原料となるアミノ置換アザスピロアルカンの原料として有用である。

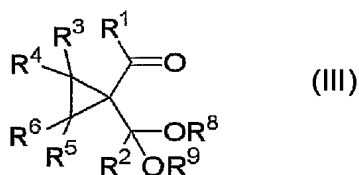
本願は日本で出願された特願 2 0 0 4 - 1 0 4 8 6 2 を基礎としており、その
5 内容は本明細書中に全て包含されるものである。

請求の範囲

1. 一般式 (I I)

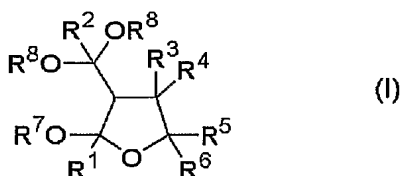


- 5 (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい飽和炭化水素基、置換基を有していてもよいアリール基、アルケニル基またはアラルキル基を表し、 R^8 は、置換基を有していてもよい飽和炭化水素基、置換基を有していてもよいアリール基またはアラルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表す。) で示されるハロゲン化不飽和カルボニル化合物をアルコールと反応させることを特徴とする、一般式 (I I I)
- 10



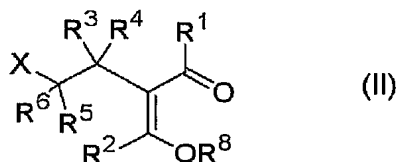
- (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^8 は前記定義のとおりであり、 R^9 は、置換基を有していてもよい飽和炭化水素基、置換基を有していてもよいアリール基またはアラルキル基を表す。) で示されるシクロプロパンモノアセタール誘導体の製造方法。
- 15

2. 一般式 (I)



- (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい飽和炭化水素基、置換基を有していてもよいアリール基、アルケニル基またはアラルキル基を表し、 R^7 は置換基を有していてもよい
- 20

飽和炭化水素基、置換基を有していてもよいアリール基またはアラルキル基を表し、 R^8 は、置換基を有していてもよい飽和炭化水素基、置換基を有していてもよいアリール基またはアラルキル基を表す。) で示されるアルコキシ環状エーテルをハロゲン化剤と反応させることにより、一般式 (I I)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^8 は前記定義のとおりであり、Xはハロゲン原子を表す。) で示されるハロゲン化不飽和カルボニル化合物を得ることを特徴とする、請求の範囲 1 記載の製造方法。

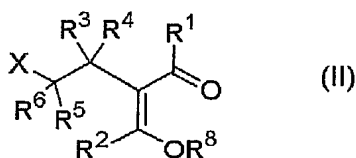
10 3. ハロゲン化剤がハロゲン化チオニルまたはハロゲン化スルフリルであることを特徴とする請求の範囲 2 記載の製造方法。

4. ハロゲン化剤がハロゲン化アシルであることを特徴とする請求の範囲 2 記載の製造方法。

15

5. ハロゲン化剤がハロゲン化炭酸エステルであることを特徴とする請求の範囲 2 記載の製造方法。

6. 一般式 (I I)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい飽和炭化水素基、置換基を有していてもよいアリール基、アルケニル基またはアラルキル基を表し、 R^8 は、置換基を有していてもよ

い飽和炭化水素基、置換基を有していてもよいアリール基またはアラルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表す。)で示されるハロゲン化不飽和カルボニル化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006407

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07C45/65, 47/277, 47/37

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ C07C45/65, 47/277, 47/37

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 8-133997 A (Kuraray Co., Ltd.), 28 May, 1996 (28.05.96), Claims 1, 2; Par. Nos. [0019] to [0023]; examples 1 to 4 (Family: none)	1-6
A	JP 2002-322114 A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 November, 2002 (08.11.02), Claims 1 to 5 (Family: none)	1-6
A	JP 2002-105029 A (Kuraray Co., Ltd.), 10 April, 2002 (10.04.02), Claims 1 to 3 (Family: none)	1-6



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
14 April, 2005 (14.04.05)

Date of mailing of the international search report
10 May, 2005 (10.05.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006407

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2002/14278 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 February, 2002 (21.02.02), Claims 1 to 111 & EP 1310487 A1 & US 2004/0019223 A1	1-6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07C45/65, 47/277, 47/37

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07C45/65, 47/277, 47/37

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)
REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 8-133997 A (株式会社クラレ) 1996.05.28, 請求項1, 2, 【0019】～【0023】, 実施例1～4 (ファミリーなし)	1-6
A	JP 2002-322114 A (第一製薬株式会社) 2002.11.08, 請求項1～5 (ファミリーなし)	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14.04.2005

国際調査報告の発送日

10.5.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

山田 泰之

4V

3444

電話番号 03-3581-1101 内線 3483

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2002-105029 A (株式会社クラレ) 2002. 04. 10, 請求項 1 ～ 3 (ファミリーなし)	1-6
A	WO 2002/14278 A1 (第一製薬株式会社) 2002. 02. 21, 請求の範囲 1 - 1 1 1 & EP 1310487 A1 & US 2004/0019223 A1	1-6